Aus der Medizinischen Klinik der

Städtischen Krankenanstalten Winterberg Saarbrücken

Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Gros

DIE PATHOGNOMONISCHE BEDEUTUNG DER LOCHKERNE

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Wolfgang Lutgen

geb. am 2.4.1941 in Wiesbaden

1972

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff

Referent: Prof. Dr. med. H. Gros

Aus der Medizinischen Klinik der

Städtischen Krankenanstalten Winterberg Saarbrücken

Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Gros

DIE PATHOGNOMONISCHE BEDEUTUNG DER LOCHKERNE

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Wolfgang Lutgen

geb.am 2.4.1941 in Wiesbaden

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff

Referent: Prof. Dr. med. H. Gros

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 28.7.1972 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

A.	EINLEITUNG	1
B.	DEFINITION UND GESCHICHTE DER LOCHKERNE	5
C.	EIGENE ERGEBNISSE	10
	Definition: klinischer, subklinischer, potentieller Diabetes	10
	Tabellen: Lochkernfälle mit und ohne Fettleber spezifiziert in klinischen und subklinischen Diabetes	12
	Zur Menge der Lochkerne bei Diabetikern	17
	Zur Menge der Lochkerne bei Nichtdiabetikern	19
	Aufteilung der Lochkern-Fälle nach Geschlecht	20
	Aufteilung der Lochkern-Fälle nach Geschlecht und Alter	21
	Zusammenhang zwischen Adipositas-Auftreten von Lochkernen und beginnendem Diabetes mellitus	22
	Verschwinden Lochkerne nach Diabetes-Therapie?	23
	Können Lochkerne auch beim jugendlichen-Insulinmangeldiabetes auftreten?	25
D.	EINFÜHRUNG IN DIE STATISTISCHE METHODIK	26
E.	DURCHFÜHRUNG DES CHI-QUADRAT-TESTES FÜR DIE EINZELERGEBNISSE	28
F.	DISKUSSION	38
I.	Möglichkeiten der Entstehung von Lochkernen	38
II.	Lochkerne und diabetische Stoffwechsellage	42
1)	Lochkerne bei Nichtdiabetes	42
2)	Lochkerne bei Diabetes	45
3)	Lochkerne-Fettleber-Adipositas-Diabetes	50
G.	ZUSAMMENFASSUNG	53
	Literaturnachweis	57

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0052

A. EINLEITUNG

Seit ungefähr 90 Jahren sind vor allem den Pathologen Lochkerne (=Glykogenkerne) als histologisches Phänomen am Leberpräparat bekannt. Seit dieser Zeit ist man der Ansicht, daß diese Lochkerne besonders häufig bei an Diabetes mellitus erkrankten Personen zu finden sind.
Lange Zeit jedoch war es nur möglich, bei der Sektion Beobachtungen zu diesem Problem zu machen. Es ist leicht einzusehen, daß durch etwaige postmortale Veränderungen sowie durch eine andere Definition des Diabetes mellitus -- so sieht zum Beispiel HÜBSCHMANN in seiner Habilitationsschrift von 1909 Diabetes und Glucosurie als verschiedene, nicht zu einem Krankheitsbild gehörige Begriffe an -- die damaligen Ergebnisse für uns keine große Aussagekraft mehr haben. Die Befunde waren so verschieden voneinander, daß die eine Gruppe von Wissenschaftlern an eine Spezifität der Lochkerne für Diabetes glauben und die andere Gruppe sie verneinen mußte.
In neuerer Zeit ist es nun durch die Technik der gezielten und "blinden" Leberpunktion möglich geworden, am Lebenden Untersuchungen über die Lochkerne im Bezug auf den Diabetes anzustellen. Es mag an mangelnder Zusammenarbeit von Pathologen und Klinikern liegen, daß trotzdem erst eine Arbeit über dieses Problem anhand von Punktions-

material entstanden ist (RUCKES und LILLEMEYER 1971). Durch eine große Anzahl von Leberpunktionen, die einen sehr starken Anstieg der Fettleberhäufigkeit in den letzten Jahren ergab, hat man auch einen Zusammenhang zwischen Fettleber und Diabetes mellitus gefunden. Daher wissen wir, daß die diabetische Genese neben dem Alkoholabusus und der Adipositas an erster Stelle in der Ätiologie der Fettleber steht, wobei neben der Fettleber oft ein subklinischer (=asymptomatischer) Diabetes besteht, der nur durch Provokationstests zu erkennen ist und der Manifestation des Diabetes oft lange Zeit vorausgeht.

Von 1962 - 1965 wurden bei insgesamt 1986 Biopsien (Medizinische Klinik der Städtischen Krankenanstalten Winterberg Saarbrücken, Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Gros) 344 Fettlebern = 17 % beobachtet. Für die einzelnen Jahre ergab sich folgendes:

Tabelle 1 (H. GROS und E. MÜHLER 1965)

Fettleberhäufigkeit

Jahr	Biopsien	Fettleber
1962 1963	243 450 693	154 (22 %)
1964	571	90 (16 %)
1965	722	100 (14 %)

Eigene Untersuchungen in derselben Klinik ergaben 1750 Fettlebern bei 5050 Leberpunktionen von September 1963 - September 1970. Das bedeutet einen erheblichen Anstieg der Fettleberhäufigkeit insbesondere von 1966 - 1970, denn unsere eigenen Befunde ergaben, verglichen mit obigem Ergebnis, einen doppelt so hohen Prozentsatz der Fettleberhäufigkeit mit 34,6 %. Dieser Prozentsatz stimmt ungefähr mit dem von 30,1 überein, der von KUNTZ und KÜHN 1969 mitgeteilt wurde.

Tabelle 2 (H. GROS und E. MÜHLER 1965)

Ätiologie der Fettleber

Jahr	Alkohol	Diabetes (latent)	Adipositas
1962/63	33 %	25 % (13 %)	16 %
1964	37 %	17 % (9 %)	30 %
1965	27 %	28 % (6 %)	32 %

Die Erfahrung in unserer Klinik (Medizinische Klinik der Städtischen Krankenanstalten Winterberg Saarbrücken, Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Gros) hat gezeigt, daß beim Nachweis von Lochkernen an Punktaten von Fällen mit und ohne Fettleber (sonstige Hepatopathien) sich oft eine diabetische

Stoffwechsellage eruieren ließ, aber umgekehrt nicht immer beim Bestehen einer derartigen Stoffwechsellage Lochkerne zu finden waren.

Hauptaufgabe dieser Dissertation ist es, anhand einer sehr großen Zahl von Leberpunktaten festzustellen, welche Beweiskraft den Lochkernen im Hinblick auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus zukommt, wobei in Fälle mit und ohne Fettleber unterteilt wurde und die Diabetesfälle in klinische, subklinische (asymptomatische) und potentielle (latente) Diabetesfälle spezifiziert wurden.

In der uns bekannten Literatur existiert eine Erörterung dieses Problems in dieser Art bisher nicht.

B. DEFINITION UND GESCHICHTE DER LOCHKERNE

Der Name Lochkern hat dadurch seine Berechtigung, daß der damit bezeichnete Leberzellkern im Zentrum nach der üblicherweise durchgeführten Formalinfixierung lichtoptisch leer, das heißt wie ein Loch erscheint (s. Abb. 1). Nach Glykogenfärbung erweisen sich diese Kerne als glykogenpositiv. Es handelt sich also um eine Glykogenanreicherung im Leberzellkern, sodaß man auch von Glykogenkern oder Kernglykogen spricht. Unter physiologischen Bedingungen wird Glykogen nur im Cytoplasma gespeichert. ZSCHOCH und MOHNIKE (1963) sind wie COSSEL (1962) der Meinung, daß die Lochkerne Ausdruck einer besonderen funktionellen Belastung der Leberepithelzellen sind.

Erstmals wurde Kernglykogen 1883 von EHRLICH beobachtet. Am Anfang dieses Jahrhunderts befaßten sich ASKANAZY, HÜBSCHMANN und MEIXNER mit der Bedeutung der Lochkerne im Bezug auf den Diabetes. Danach waren es, um nur einige zu nennen, PFUHL - POPPER und WOSACZEK - MIROUZE - ZSCHOCH und MOHNIKE - LORENZ - ISHIKAWA - HOLLE - RUCKES. Dabei schwanken die mitgeteilten Zahlen über die Häufigkeit des Vorkommens von Lochkernen bei Leichenlebern von Erwachsenen zwischen 18 % (ISHIKAWA) und 84 % (HOLLE). Retrospektiv wurde bei diesen Untersuchungen jeweils festgestellt, ob der Verstorbene zu Lebzeiten an einem klinischen

Diabetes mellitus erkrankt war. Zuletzt haben sich mit diesem Problem RUCKES und LILLEMEYER (1971) beschäftigt. Sie stellten bei ihrem Sektionsgut in 22,5 % einen Diabetes fest, bei den Patienten, deren Leberpunktionszylinder von Ihnen untersucht wurden, fanden sie in 63 % der Lochkernfälle eine diabetische Stoffwechsellage. In den letzten 12 Jahren hat es an Versuchen nicht gefehlt, durch elektronenmikroskopische Untersuchungen Licht in die Entstehung des Kernglykogens zu bringen besonders auch im Hinblick auf Diabetes mellitus.

Die ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungsergebnisse an Lochkernen von Leberepithelzellen wurden von DOMINICI und ORLANDI (1959), IZARD (1960) sowie HIMES und POLLISTER (1962) bekannt. Bei 5 Fällen von jugendlichem Diabetes sahen LAGUENS und BIANCO (1963) elektronenmikroskopisch Glykogenablagerungen. CARAMIA, BRANCIARI, GHERGO und MENGHINI (1968) machten Beobachtungen in 3 Fällen von Diabetes. HÜBNER (1968) zeigte Glykogeneinschlüsse in Leberzellkernen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern.

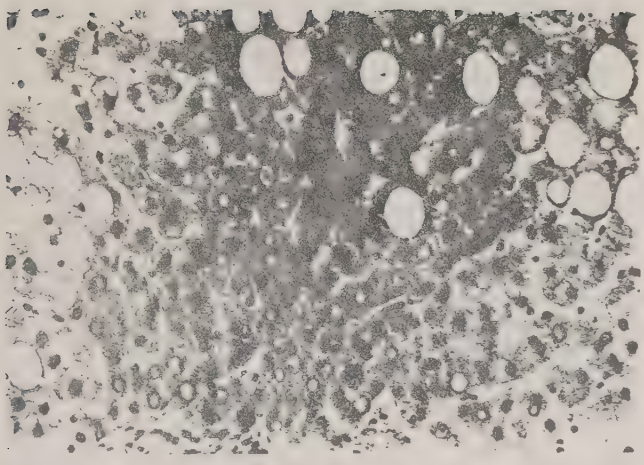

Abb. 1

Aus H. Theler: Leberbiopsien

Die jüngsten Forschungen über die Ultrastruktur des Glykogens in Lochkernen aus durch Punktion gewonnenen Leberzylindern stammen von SCHULZ und HAHNEL (1969). Sie untersuchten die Lochkerne in 4 Fällen von Diabetes mellitus:

"Typische Lochkerne zeigen elektronenoptisch große zentral gelegene Glykogenareale mit einer verdichteten karyoplasmatischen Randzone und einem seitlich verdrängten großen Nucleolus, der meist die Kernmembran etwas nach außen verbuckelt.
Das Glykogen ist innerhalb der Kerne monopartikulär, rosettenförmig oder retikulär-fädig abgelagert. Die einzelnen Glykogenpartikel sind 30 - 70 Ångström im Durchmesser groß. Die rosettenförmigen Aggregate messen 250 - 300 Ångström. Die monopartikulären Glykogenteilchen gelangen höchstwahrscheinlich durch die Kernporen mittels freier Diffusion in den Kern und werden dort enzymatisch durch Einwirkung der Glykogen-Synthetase zu höheren Aggregaten polymerisiert. Durch die Speicherung des Glykogenüberschusses im diabetischen Stoffwechsel übernehmen die Kerne der Leberzellen einen Teil der Cytoplasmafunktionen".

Abb. 6. Pyknotischer Lochkern (*LK*) einer Leberepithelzelle mit reichlich viel Kernglykogen. Geschrumpfte Kernmembran mit dichtem Chromatinmantel (*Chr*). Einige Chromatinbrösel im Kern. Fall IV. Archiv-Nr. II 4317/68. Elektronenmikr. Vergr. 4300:1, Abb. 1/3000:1

Abb. 2

Aus H. Schulz und E. Hahnel:

Die Ultrastruktur des Glykogens in Lochkernen der menschlichen Leberepithelzellen bei Diabetes mellitus.

C. EIGENE ERGEBNISSE

Bei den histologischen Leberpunktatbefunden (Pathologisches Institut der Städtischen Krankenanstalten Winterberg Saarbrücken, Direktor: Dr. med. W. Herzog) fanden sich von September 1963 bis September 1970 358 Lochkernfälle. Davon wurden 310 Lochkernfälle anhand der Krankenblätter (Medizinische Klinik der Städtischen Krankenanstalten Winterberg Saarbrücken, Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Gros) auf das Vorhandensein von Diabetes untersucht, wobei in Fälle mit und ohne Fettleber unterteilt wurde.

Die Diabetesfälle wurden spezifiziert in:

1) Klinischen Diabetes
2) Subklinischen (asymptomatischen) Diabetes
3) Potentiellen (latenten) Diabetes

Ad 1) Klinischer (=manifester) Diabetes: postprandialer Blutzucker über 180 mg% - Glucosurie - eventuell Acetonurie - Glucosetoleranztest abnorm

Ad 2) Subklinischer (=asymptomatischer=chemischer) Diabetes: kann nur durch Provokationstests festgestellt werden. Bei unseren Fällen wurde dazu ausschließlich der orale Glucosetoleranztest benutzt: es werden 75g Glucose in 300 ml Tee verabreicht.

Wir sehen den Ausfall des oralen Glucosetoleranztestes als pathologisch an, wenn die Summe des nach der ersten Stunde nach Verabreichung der Glucose gemessenen Blutzuckers und dem nach der zweiten Stunde 300 mg% übersteigt.
Auch PRISTAUTZ sieht in der peroralen Glucosebelastung die empfindlichste Methode in der Diagnose des prämanifesten Diabetes vor dem Tolbutamidtest und der am wenigsten empfindlichen intravenösen Glucosebelastung: beim intravenösen Glucosetoleranztest wurden 16 % falsch negative Ausfälle gegenüber 7,6 % beim oralen Glucosetoleranztest gefunden.

Ad 3) Potentieller (latenter) Diabetes: Er läßt sich nicht mit Laboratoriumsmethoden nachweisen. Er ist eine Vermutungsdiagnose, die man aus der Familienanamnese erheben kann, zum Beispiel bei Patienten, bei denen die Eltern oder ein Elternteil und ein Geschwister zuckerkrank sind oder bei eineiligen Zwillingen, wenn schon ein Paarling zuckerkrank ist, oder bei frühzeitigem Auftreten von peripheren oder koronaren Durchblutungsstörungen, für die sonst keine Erklärung gefunden werden kann.

Bei der Aufteilung des Diabetes in Fälle mit und ohne Fettleber ergab sich folgendes:

Tabelle 3

Lochkerne mit Fettleber: 210 Fälle

1) Klinischer Diabetes	:	77 Fälle = 37 %
2) Subklinischer Diabetes	:	43 Fälle = 20 %
3) Potentieller Diabetes	:	4 Fälle = 2 %
1 - 3) Gesamt - Diabetes	:	124 Fälle = 59 %
4) Kein Diabetes	:	86 Fälle = 41 %

Tabelle 4

Lochkerne ohne Fettleber: 100 Fälle

1) Klinischer Diabetes	:	23 Fälle = 23 %
2) Subklinischer Diabetes	:	12 Fälle = 12 %
3) Potentieller Diabetes	:	8 Fälle = 8 %
1 - 3) Gesamt - Diabetes	:	43 Fälle = 43 %
4) Kein Diabetes	:	57 Fälle = 57 %

Aus dem Vergleich von Tabelle 3 mit Tabelle 4 wird ersichtlich, daß die Lochkernfälle mit Fettleber (210) zu den Lochkernfällen ohne Fettleber (100) im Verhältnis von ungefähr 2 : 1 stehen. Diesem Verhältnis entspricht nicht die jeweilige Gesamtzahl der Diabetesfälle, die ein Verhältnis von fast 3 : 1 zugunsten der Lochkernfälle mit Fettleber ergeben.

Tabelle 5

Gesamt-Lochkerne mit und ohne Fettleber: 310 Fälle

1) Klinischer Diabetes	:	100 Fälle = 32 %
2) Subklinischer Diabetes	:	55 Fälle = 18 %
3) Potentieller Diabetes	:	12 Fälle = 4 %
1 - 3) Gesamt - Diabetes	:	167 Fälle = 54 %
4) Kein Diabetes	:	143 Fälle = 46 %

Von September 1963 bis September 1970 hatten also von 310 Lochkernfällen 167 Fälle = 54 % einen Diabetes mellitus:

Tabelle 6

1) Klinischer Diabetes	:	100 Fälle
2) Subklinischer Diabetes	:	55 Fälle
3) Potentieller Diabetes	:	12 Fälle

Die obenstehenden Befunde haben wir erhalten indem wir aufgrund des vom Pathologen uns mitgeteilten Befundes "Lochkerne" bei den entsprechenden Patienten nach einer diabetischen Stoffwechsellage gefahndet haben.
Um jedoch zu einem eindeutigen Ergebnis und damit zur Lösung des uns gestellten Problems zu kommen, mußten wir auch den umgekehrten Weg beschreiten und feststellen,

wieviel Diabetiker im gleichen Zeitraum leberpunktiert worden waren, ohne einen Lochkernbefund zu bieten.
Im gleichen Zeitraum wurden punktiert und hatten keine Lochkerne:

Tabelle 7

1) Klinischer Diabetes : 203 Fälle
2) Subklinischer Diabetes : 290 Fälle

Da die Fälle von Tabelle 6 in Tabelle 7 nicht enthalten sind, müssen diese dazuaddiert werden.
Der potentielle (latente) Diabetes kann wegen der geringen Fallzahl vernachlässigt werden.

Tabelle 8

analog zu Tabelle 5

Gesamt - Diabetes - Fälle mit und ohne Fettleber: 648

Unterteilung in Fälle mit und ohne Lochkerne:

Diabetes	Fallzahl	mit Loch-kernen (%)	ohne Loch-kerne (%)
Klinisch	303	100 (30 %)	203 (70 %)
Subklinisch	345	55 (15 %)	290 (85 %)

Um später einen echten Vergleich anstellen zu können, müssen wir nun, nachdem wir in Tabelle 8 (Gesamtzahl der Diabetiker mit und ohne Fettleber) die Gegenprobe zu Tabelle 5 (Gesamtzahl der Lochkerne mit und ohne Fettleber) aufgestellt haben, auch entsprechende Gegenproben zu Tabelle 3 und Tabelle 4 aufstellen. Dies geschieht in Tabelle 9 und 10.
Unter den 203 Patienten mit klinischem Diabetes (Tab.7) wurden 101 Fälle mit Fettleber gefunden. Von den 100 Patienten mit klinischem Diabetes plus Lochkernen (Tab.6) hatten 77 (Tab. 3) Fettlebern, die dazuaddiert werden: von 303 Patienten mit klinischem Diabetes hatten also 178 Fettlebern (= 59 %).
Unter den 290 Patienten mit subklinischem (asymptomatischem) Diabetes (Tab.7) wurden 204 Fälle mit Fettleber gefunden. Von den 55 Patienten mit subklinischem (asymptomatischem) Diabetes plus Lochkernen (Tab.6) hatten 43 Fettlebern (Tab.3), die dazuaddiert werden müssen: von 345 Patienten mit subklinischem (asymptomatischem) Diabetes hatten also 247 Fettlebern (= 71 %).

Tabelle 9

analog zu Tabelle 3

Gesamt-Diabetes-Fälle mit Fettleber: 425 (mit Lochkernen: 124)

Diabetes	mit Fettleber (%)
Klinisch	178 (59 %)
Subklinisch	247 (71 %)

Unter den 203 Patienten mit klinischem Diabetes (Tab.7) wurden 102 Fälle ohne Fettleber gefunden. Von den 100 Patienten mit klinischem Diabetes plus Lochkernen (Tab.6) hatten 23 keine Fettleber (Tab.4), die dazuaddiert werden müssen: von 303 Patienten mit klinischem Diabetes hatten also 125 keine Fettleber (41 %).

Unter den 290 Patienten mit subklinischem (asymptomatischem) Diabetes (Tab.7) wurden 86 Fälle ohne Fettleber gefunden. Von den 55 Patienten mit subklinischem (asymptomatischem) Diabetes plus Lochkernen (Tab.6) hatten 12 keine Fettleber (Tab.4), die dazuaddiert werden müssen: von den 345 Patienten mit subklinischem (asymptomatischem) Diabetes hatten also 98 keine Fettleber (29 %).

Tabelle 10

analog zu Tabelle 4

Gesamt-Diabetes-Fälle ohne Fettleber: 223 (mit Lochkernen: 43)

Diabetes	ohne Fettleber (%)
Klinisch	125 (41 %)
Subklinisch	98 (29 %)

ZUR MENGE DER LOCHKERNE BEI DIABETIKERN

Tabelle 11

Lochkernfälle mit Fettleber: 210, davon 124 Diabetiker:

Diabetes	Lochkerne spärlich	Lochkerne gehäuft
Klinisch	(6 schwere 39x Diabetes-Fälle)	(20 schwere 39x Diabetes-Fälle)
Subklinisch	31x	12x
Potentiell	2x	2x

Tabelle 12

Lochkernfälle ohne Fettleber: 100, davon 43 Diabetiker:

Diabetes	Lochkerne spärlich	Lochkerne gehäuft
Klinisch	(2 schwere 14x Diabetes-Fälle)	(2 schwere 9x Diabetes-Fälle)
Subklinisch	9x	3x
Potentiell	8x	--

Das Verhältnis von Lochkernfällen mit und ohne Fettleber beträgt ungefähr 2 : 1. Wenn wir nun die Mengenverteilung der Lochkerne bei beiden Gruppen vergleichen, so sehen wir, daß bei den Fällen mit Fettleber 52x eine deutliche Häufung der Lochkerne auftritt, während sich bei den Fällen ohne Fettleber nur 12x eine deutliche Häufung zeigt, sodaß sich ein Verhältnis von mehr als 4 : 1 zugunsten der Fälle mit Fettleber ergibt. Bei letzteren findet sich außerdem eine über 50 %ige Korrelation von schwerem Diabetes und deutlicher Häufung.

ZUR MENGE DER LOCHKERNE BEI NICHTDIABETIKERN

Tabelle 13

Lochkernfälle mit Fettleber: 210

86 Nichtdiabetiker:

Lochkerne spärlich	Lochkerne gehäuft
72 x	14 x

Tabelle 14

Lochkernfälle ohne Fettleber: 100

57 Nichtdiabetiker:

Lochkerne spärlich	Lochkerne gehäuft
49 x	8 x

Bei der Betrachtung der beiden Tabellen stellen wir fest, daß diese beiden Nichtdiabetikergruppen mit ungefähr 15 % deutlicher Häufung von Lochkernen untereinander gleich sind, jedoch mit $\frac{1}{5}$ - $\frac{1}{6}$ deutlicher Häufung den beiden Diabetikergruppen mit $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ deutlicher Häufung weit unterlegen sind.

AUFTEILUNG DER LOCHKERNFÄLLE NACH GESCHLECHT:

Tabelle 15

A) 210 Lochkern-Fälle mit Fettleber:

	Lochkerne spärlich	Lochkerne gehäuft
Männer	114	30 (3 schwere Diabetes-Fälle)
Frauen	36	30 (18 schwere Diabetes-Fälle)

B) 100 Lochkern-Fälle ohne Fettleber:

	Lochkerne spärlich	Lochkerne gehäuft
Männer	48	14
Frauen	24	14

Ad A) Wenn man noch die obengenannten nur 14 Fälle (dabei 7 Frauen) von deutlicher Häufung der Lochkerne bei Nichtdiabetikern mit Fettleber berücksichtigt und von 30 subtrahiert, so hat man bei 23 Fällen mit deutlicher Häufung von Lochkernen 18 schwere Diabetesfälle, das heißt: es besteht bei Frauen eine über 75 %ige Korre-

lation zwischen Menge der Lochkerne und Schwere des Diabetes.

Diese Aussage gilt nicht für die Lochkernfälle ohne Fettleber.

AUFTEILUNG DER LOCHKERNFÄLLE NACH GESCHLECHT UND ALTER (MÄNNER / FRAUEN):

Tabelle 16:

Alter in Jahren	Lochkerne mit Fettleber	Lochkerne ohne Fettleber	Gesamt
10 - 20	1/0	1/1	2/1
20 - 30	3/3	5/6	8/9
30 - 40	17/5	5/3	22/8
40 - 50	52/10	17/10	69/20
50 - 60	43/30	17/12	60/42
60 - 70	24/15	12/8	36/23
70 - 80	1/6	3/0	4/6

Die größte Menge von Lochkernen kommt also im Alter von 40 - 60 Jahren vor.

Das Verhältnis von ungefähr 2 : 1 zwischen Lochkern-Fällen mit und ohne Fettleber verschiebt sich bei Männern zwischen 30 und 60 Jahren mit 3 : 1 zugunsten der Lochkern-Fälle mit Fettleber.

Das Verhältnis von 3 : 2 zwischen Männern und Frauen verschiebt sich in der Altersgruppe von 30 - 50 Jahren mit 3 : 1 zugunsten der Männer.

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ADIPOSITAS-AUFTRETEN VON LOCHKERNEN UND BEGINNENDEM DIABETES MELLITUS

1) Von den 143 Lochkernfällen ohne Diabetes waren 92 Männer und 51 Frauen. Davon hatten 63 Männer = 68 % und 27 Frauen = 53 % Adipositas.
   Insgesamt hatten also 63 % dieser Patienten Adipositas.

2) Von den 55 Fällen mit subklinischem (asymptomatischem) Diabetes waren 39 Männer und 16 Frauen. Davon hatten 30 Männer = 76 % und 10 Frauen = 63 % Adipositas.
   Insgesamt hatten also 73 % dieser Patienten Adipositas.

   Es fällt auf, daß bei beginnendem Diabetes mellitus um 10 % häufiger Adipositas auftritt als bei Lochkernfällen ohne

diabetische Stoffwechsellage, bei denen jedoch immerhin schon eine Adipositas-Häufigkeit von insgesamt 63 % zu beobachten ist.
Es scheint ein später noch zu besprechender fließender Übergang vom Entstehen der Lochkerne über Adipositas zum subklinischen (asymptomatischen) und schließlich manifesten Diabetes zu bestehen.

Als Normalgewicht wurden die Durchschnittswerte aus den "Documenta Geigy" zugrunde gelegt.

ZUR FRAGE: VERSCHWINDEN LOCHKERNE NACH DIABETES-THERAPIE?

1) In 8 Fällen, in denen über mehrere Jahre Punktionsergebnisse und Zuckerwerte verglichen werden konnten, verschwanden die Lochkerne oder wurden spärlich bei vorheriger Häufung nach Therapie mit Insulin.

2) In 2 Fällen, bei denen der Diabetes nicht genügend eingestellt war, blieb die Häufung von Lochkernen über Jahre bestehen. Währenddessen blieben auch die Zuckerwerte pathologisch erhöht.

3) In 8 Diabetesfällen mit Fettleber traten zunächst spärlich Lochkerne auf. Zu gleicher Zeit oder 1 - 2 Jahre

danach wurde ein subklinischer (asymptomatischer) Diabetes festgestellt, der dann behandelt wurde (Diät-Tolbutamid). Danach wurde keine Häufung der Lochkerne und auch keine Manifestation des Diabetes beobachtet.

4) In einem Fall trat trotz Therapie mit 80 Einheiten Insulin und genügender Einstellung des Diabetes innerhalb von 6 Jahren eine Häufung von Lochkernen auf.

5) In 3 Fällen ohne Diabetes trat nach Behandlung mit Laevoral und Laevohepan eine Häufung von Lochkernen auf.

6) In 3 Fällen ohne Diabetes trat, nachdem die Leberverfettung durch Therapie (Medikamente und Diät) zurückgegangen war, eine Häufung von Lochkernen auf.

ZUR FRAGE: KÖNNEN LOCHKERNE AUCH BEIM JUGENDLICHEN = INSULINMANGELDIABETES AUFTRETEN?

Tabelle 17

Vier weibliche Patienten mit Insulinmangeldiabetes

Alter	Blutzucker maximal	Fettleber	Insulin/E.	Lochkerne
46	360 mg%	+	72 E.	gehäuft
23	360 mg%	-	20 E.	gehäuft
48	250 mg%	-	80 E.	spärlich
29	280 mg%	-	48 E.	gehäuft

D. EINFÜHRUNG IN DIE STATISTISCHE METHODIK:

In wissenschaftlichen Untersuchungen ist es oft nötig, Schlußfolgerungen aus einer begrenzten Zahl von Informationen zu ziehen. Ebenso wichtig ist es zu wissen, wann man mit genügend hoher Sicherheit eine bestimmte Schlußfolgerung ziehen darf. Mit diesem Problem beschäftigt sich die Statistik, ein Spezialgebiet der Mathematik.

Mc COLLOUGH gibt folgendes Beispiel aus der medizinischen Statistik: es wird angenommen, daß eine neue Schizophreniebehandlung erprobt werden soll. Dazu wird eine Behandlungsgruppe einer Kontrollgruppe gegenübergestellt. Es soll gezeigt werden, ob ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen im Hinblick auf eine Besserung der Krankheit besteht. Hierzu wird der Chi-Quadrat-Test benutzt, der sich auch für unsere Untersuchung als geeignet erwies und nach folgendem Scheme bearbeitet wird:

Beobachtete Häufigkeiten von gebesserten Patienten einer Behandlungsgruppe und einer Kontrollgruppe:

	Anzahl gebesserter Patienten	Anzahl nicht gebesserter Patienten	Randsumme
Behandlungsgruppe (mit neuem Wirkstoff)	a	b	a + b
Kontrollgruppe (ohne Wirkstoff)	c	d	c + d
Randsumme	a + c	b + d	Total

Die Ermittlung des Chi-Quadrat-Wertes geschieht nach folgender Formel:

$$\chi^2 = \frac{N(axd - bxc)^2}{(a+b) \times (a+c) \times (b+d) \times (c+d)}$$ (nach W. SCHMIDT)

Aus der errechneten absoluten Zahl für Chi-Quadrat wird aus einer Tabelle für Irrtumswahrscheinlichkeiten Signifikanz oder Nichtsignifikanz abgeleitet, wobei ein Signifikanzniveau von weniger als 5 % für Signifikanz, von mehr als 5 % für Nicht-Signifikanz spricht.

Die unbedingte Notwendigkeit dieser statistischen Verfahrensweise wird in einigen der folgenden Fälle eklatant, in denen man sich durch Prozentsätze ohne statistische Objektivierung sicher hätte täuschen lassen und so zu einer falschen Lösung des gestellten Problems gekommen wäre.

E. DURCHFÜHRUNG DES CHI-QUADRAT-TESTES FÜR DIE EINZELERGEBNISSE:

Tabelle 18 (Zahlen aus Tab. 8 und 5 in C)

Zusammenhang zwischen Auftreten von Lochkernen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern

	Diabetiker	Nichtdiabetiker	
mit Lochkern	167	143	310
ohne Lochkern	493	3590	4083
	660	3733	4393

Die von uns gefundene Gesamtzahl der Leberpunktionen von September 1963 bis September 1970 beträgt 5050. Die dabei gefundenen Lochkernfälle ergaben 358.
Da aber nur 310 dieser Fälle auf Diabetes untersucht werden konnten, mußte die Gesamtzahl auch um den Prozentsatz, der die Differenz zwischen 358 und 310 ergab, reduziert werden. So kommt man auf 4393.

$$\chi^2 = \frac{4393 \times (167 \times 3590 - 143 \times 493)^2}{660 \times 3733 \times 4083 \times 310} = 394{,}2$$

Stark signifikant ist dieses Ergebnis, sodaß wir folgern können, daß ein bedeutender Unterschied im Auftreten von Lochkernen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern besteht. Diese Signifikanz ist gesichert mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,001, das heißt, der Unterschied ist gesichert bis auf weniger als 1 ‰.
Wenn wir einen Lochkernfall haben, ist die Wahrscheinlichkeit erheblich viel größer, daß wir einen Diabetiker vor uns haben als die Wahrscheinlichkeit, einen Nichtdiabetiker zu haben.

Tabelle 19 (Werte aus Tab. 8 in C)
Zusammenhang zwischen Auftreten von Lochkernen einerseits und klinischem und subklinischem (asymptomatischem) Diabetes andererseits.

	mit Lochkernen	ohne Lochkerne	
Klinischer Diabetes	100	203	303
Subklinischer Diabetes	55	290	345
	155	493	648

$$\chi^2 = \frac{648\,(29000 - 11165)^2}{155 \times 493 \times 303 \times 345} = \frac{206120521800}{7988042025} = 25{,}8$$

Auch dieses Ergebnis ist stark signifikant. Es besteht ein signifikanter Unterschied im Auftreten von Lochkernen bei subklinischem (asymptomatischem) Diabetes und klinischem Diabetes.

Das heißt: wenn wir Lochkerne finden, so ist die Wahrscheinlichkeit größer, daß ein klinischer Diabetes vorliegt als diejenige, daß ein subklinischer (asymptomatischer) Diabetes vorliegt.

Tabelle 20 (s. Tab. 5 und 8 in C)

Zusammenhang im Vorkommen von Lochkernen zwischen subklinischen (asymptomatischen) Diabetikern und Nichtdiabetikern

	mit Lochkernen	ohne Lochkerne	
Subklinischer Diabetes	55	290	345
Kein Diabetes	143	3590	3733
	198	3880	4078

$$\chi^2 = \frac{4078\,(55\times3880 - 290\times143)^2}{345\times198\times3880\times3733} = 121{,}8$$

Das hier vorliegende Ergebnis ist sehr signifikant, da es auf einem Signifikanzniveau von weniger als 1 ‰ steht. Es besteht also ein sehr signifikanter Unterschied zwischen subklinischem (asymptomatischem) Diabetes und Nichtdiabetes im Hinblick auf das Vorkommen von Lochkernen.

Wenn wir Lochkerne finden, ist die Wahrscheinlichkeit, einen subklinischen (asymptomatischen) Diabetiker zu finden größer als diejenige, einen Nichtdiabetiker zu finden. Wenn man nur die Zahlen mit Lochkernen bei beiden Gruppen (145 gegen 55) verglichen hätte, wäre man gewiß zu einer irrtümlichen Aussage gekommen.

Die 3 vorgenannten Ergebnisse können wir zusammenfassen, da sie eine gewisse Rangordnung erkennen lassen:

1) Mit gesicherter Wahrscheinlichkeit findet man beim Auftreten von Lochkernen eher einen klinischen Diabetiker als einen subklinischen (asymptomatischen) Diabetiker (Tab.19).

2) Mit größerer Wahrscheinlichkeit liegt beim Auftreten von Lochkernen eher ein subklinischer (asymptomatischer) Diabetiker als ein Nichtdiabetiker vor (Tab. 20).

3) Mit noch größerer Wahrscheinlichkeit findet man beim Vorkommen von Lochkernen eher einen Diabetiker als einen Nichtdiabetiker (Tab. 18).

Tabelle 21 (s.Tab. 3 und 4 in C)

Zusammenhang zwischen Lochkernen mit und ohne Fettleber einerseits und Diabetiker und Nichtdiabetiker andererseits:

	Lochkerne mit Fettleber	Lochkerne ohne Fettleber	
Diabetes	124	43	167
Kein Diabetes	86	57	143
	210	100	310

$$\chi^2 = \frac{310\,(124\times57 - 43\times86)^2}{210\times100\times143\times167} = \underline{17{,}09}$$

Das Ergebnis ist eindeutig signifikant. Es besteht also ein signifikanter Unterschied zwischen Diabetes und Nichtdiabetes im Hinblick auf das Vorkommen von Lochkernen mit und ohne Fettleber.

Hier kann man die Schlußfolgerung ziehen, daß bei Lochkernfällen mit Fettleber eine größere Wahrscheinlichkeit besteht, einen Diabetesfall aufzudecken als beim Vorliegen von Lochkernfällen ohne Fettleber.

Tabelle 22 (s.Tab. 11 und 12 in C)

Zusammenhang zwischen Menge der Lochkerne und Fettleber:

	Lochkerne spärlich	Lochkerne gehäuft	
mit Fettleber	72	52	124
ohne Fettleber	31	12	43
	103	64	167

$$\chi^2 = \frac{167\ (72x12 - 52x31)^2}{103x64x43x124} = \underline{2,66}$$

Der Wert Chi-Quadrat = 2,66 bedeutet ein Signifikanzniveau von mehr als 0,10 oder 10 %. Dieses Ergebnis weist also keine Signifikanz auf.

Wir stellen fest: es besteht kein signifikanter Unterschied in der Menge der Lochkerne bei Fällen mit Fettleber verglichen mit Fällen ohne Fettleber.

Bei alleiniger Betrachtung der Zahlenwerte (Tab. 11 + 12 C) hätte man gewiß gegenteilig gefolgert.

Tabelle 23 (s.Tab. 11/12 und 13/14 in C)

Zusammenhang der Menge der Lochkerne bei Diabetikern und Nichtdiabetikern:

	Lochkerne spärlich	Lochkerne gehäuft	
Diabetiker	103	64	167
Nichtdiabetiker	121	22	143
	224	86	310

$$\chi^2 = \frac{310\ (22x103 - 64x121)^2}{224x86x167x143} = \frac{20,22}{}$$

Bei diesem Ergebnis besteht eine hohe Signifikanzstufe von weniger als 1 ‰ , sodaß wir feststellen können: es besteht ein sehr signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern im Hinblick auf ein spärliches oder gehäuftes Vorkommen von Lochkernen.
Bei deutlicher Häufung von Lochkernen ist die Wahrscheinlichkeit viel größer, daß ein Diabetes gefunden wird als bei Fällen mit spärlichem Vorkommen von Lochkernen.

Tabelle 24 (s.Tab. 9 und 10 in C)

Zusammenhang im Vorkommen von Lochkernen zwischen Diabetesfällen mit und ohne Fettleber:

	mit Lochkernen	ohne Lochkerne	
Diabetes mit Fettleber	124	301	425
Diabetes ohne Fettleber	43	180	223
	167	481	648

$$\chi^2 = \frac{648\,(124\times180 - 43\times301)^2}{167\times481\times223\times425} = \underline{8,4}$$

Das Ergebnis spricht eindeutig für Signifikanz, denn es steht zwischen den Verläßlichkeitsniveaus von von 0,01 und 0,001. Es besteht ein signifikanter Unterschied beim Nachweis von Lochkernen zwischen Diabetesfällen mit und ohne Fettleber. Beim Vorliegen von Lochkernen ist die Wahrscheinlichkeit, einen Diabetesfall mit Fettleber zu haben größer als die Wahrscheinlichkeit, einen Diabetesfall ohne Fettleber zu finden. Somit besteht hier ein gewisser Zusammenhang mit Tabelle 21.

Tabelle 25

Zusammenhang zwischen Männern und Frauen mit deutlicher Häufung von Lochkernen mit Fettleber im Hinblick auf das Auftreten eines schweren Diabetes:

	schwerer Diabetes	leichter Diabetes	
Frauen (mit Häufung von Lochkernen mit Fettleber)	18	5	23
Männer (mit Häufung von Lochkernen mit Fettleber)	3	20	23
	21	25	46

$$\chi^2 = \frac{46 \times (18 \times 20 - 5 \times 3)^2}{21 \times 25 \times 23 \times 23} = \underline{32,8}$$

Dieses Ergebnis ist stark signifikant, denn das Verläßlichkeitsniveau (=Irrtumswahrscheinlichkeit) von 0,001 wird überschritten. Es besteht also ein sehr signifikanter Unterschied in der deutlichen Häufung von Lochkernen bei schwerem Diabetes zwischen Männern und Frauen mit Fettleber. Eine Fettleber mit deutlicher Häufung von Lochkernen kommt bei Frauen mit schwerem Diabetes häufiger vor als bei Männernmit einer gleich schweren diabetischen Stoffwechselstörung.

Tabelle 26

Zusammenhang zwischen Hepatopathien mit und ohne Steatose im Hinblick auf das Vorkommen von Lochkernen:

	mit Lochkernen	ohne Lochkerne	
mit Fettleber	210	1540	1750
ohne Fettleber	100	2543	2643
	310	4083	4393

$$\chi^2 = \frac{4393 \times (210 \times 2543 - 100 \times 1540)^2}{310 \times 4083 \times 2643 \times 1750} = 113{,}3$$

Das Ergebnis Chi-Quadrat = 113,3 ist sehr signifikant. Das heißt: der Unterschied zwischen Hepatopathien mit und ohne Steatose im Hinblick auf das Vorkommen von Lochkernen ist äußerst signifikant.

Bei einer Hepatopathie mit Steatose ist die Wahrscheinlichkeit, Lochkerne zu finden sehr viel größer als bei einer Hepatopathie ohne Steatose. Umgekehrt ist beim Nachweis von Lochkernen die Wahrscheinlichkeit, daß eine Fettleber vorliegt viel größer, als daß eine Hepatopathie ohne Steatose vorliegt.

F. DISKUSSION

I. Möglichkeiten der Entstehung von Lochkernen

Die Glykogensynthese geschieht im Muskel und in der Leber. Als Ausgangssubstanz dient Glucose-6-Phosphat, das durch Phosphorylierung der Glucose in 6-Stellung entstanden ist (=Hexokinasereaktion). Glucose-6-Phosphat wird durch eine Mutase zu Glucose-1-Phosphat umgewandelt. Daraus entsteht Glykogen, indem ein Uridylsäurerest auf Glucose-1-Phosphat unter Freisetzung von Pyrophosphat übertragen wird. Eine Transglykosidase bindet den Glucoserest auf einen dafür benötigten Glykogenkeim.

Im folgenden interessiert uns nur das Leberglykogen, das physiologischerweise im Cytoplasma der Leberzelle gespeichert wird. Pathologisch jedoch ist das Auftreten von Glykogen im Leberzellkern (=Glykogenkern = Lochkern = Kernglykogen), und es stellt sich die Frage, wie es zu dieser Speicherung kommt.

Über die Entstehung der Lochkerne gibt es verschiedene Theorien. B. WALTHARD (1938) meint, daß Kernglykogen als Folge einer örtlichen Zustandsänderung entstehe, bei welcher die Azidose eine wichtige Rolle spiele. Hinweise dafür bildeten Zustandsänderungen des Organismus, bei denen Kernglykogen in der Leber nachweisbar ist: bei Thrombosen, allgemeinen Stauungszuständen, entzündlichen Veränderungen

und Säurevergiftungen, also allgemein bei Zuständen, die eine Azidose erwarten lassen. WALTHARD glaubt, daß auch folgende Versuche für seine Deutung sprächen: wenn man zum Beispiel bei Tieren durch längeres Hungern und nachherige massive Kohlehydratfütterung die Entstehung von Kernglykogen erzielt hat, könne dies nur so gedeutet werden, daß durch das Hungern eine Azidose (sog. Hungerazidose) entstanden sei, die die Kernglykogenbildung begünstigt habe. Auch das Auftreten von Kernglykogen nach Durchspülung von Lebergewebe mit Dextrose-Ringer-Lösung sei als Säuerungseffekt zu deuten. Dahin gehört inhaltlich auch WALTHARD's Befund bei einem sieben Monate alten Mädchen, welches bei Anwesenheit von ungefähr 100 Askariden im Darm zwar eine Glykogenverarmung des Leberzellplasmas zeigte, jedoch Kernglykogen aufwies, das durch die Hungerazidose entstanden sein könnte.

Unter der Voraussetzung, daß das in den Kernen auftretende Glykogen von außen stammt, das heißt als Traubenzucker die Kernmembran passiert und alsdann zu Glykogen aufgebaut wird, hat WALTHARD folgende Vorstellung über die Entstehung der Lochkerne entwickelt: unter physiologischem Säure-Basen-Gleichgewicht ist die Kernmembran anscheinend nur gering für Traubenzucker durchlässig. Es besteht also dafür eine gerichtete Permeabilität durch Fehlen der Permeabilität für Glukose in den Zellkern von außen nach innen. Durch lokale Säuerung entsteht eine hydropische Quellung und damit eine Umkehr der

Permeabilität der Kernmembran für Glukose. Nun kann der Kern den Traubenzucker nicht mehr abgeben, da eine von außen nach innen gerichtete Permeabilität entstanden ist. So bleibt die Glukose im Kern liegen und wird zu Glykogen aufgebaut.
Andere und detailliertere Hypothesen brachten erst elektronenmikroskopische Untersuchungen am Lochkern. Jedoch bestehen auch hierbei unterschiedliche Vorstellungen über die Entstehung des Kernglykogens. HIMES und POLLISTER (1962) untersuchten intranucleäres Glykogen in den Leberzellen von Rana pipiens (Rana pipiens hat jedoch physiologischerweise schon Kernglykogen) und fanden einen Unterschied in der Größe des Glykogens zwischen Plasma und Kern und diskutierten daher eine intranucleäre Glykogensynthese.
COSSEL (1962) ist der Ansicht, daß die Glykogenkerne durch im Kern zentral beginnende und zur Kernperipherie fortschreitende Einlagerung von Glykogen entstehen. Es komme durch die Einlagerung von Glykogen zur funktionellen Insuffizienz des betreffenden Kerns, die möglicherweise durch einen zweiten Kern ausgeglichen werde. Dafür spreche das häufige Vorkommen eines zweiten Kernes in einer Leberzelle. Letztere Beobachtung deckt sich mit der von SCHULZ und HAHNEL (1969).

Nach Auffasung von LAGUENS und BIANCHI (1963) kommt das Glykogen mittels freier Diffusion vom Cytoplasma in die Kerne. Dafür spricht, daß die Größe der Glykogenpartikel von 30 - 70 Å im Kern und im Cytoplasma dieselbe ist, wobei je-

doch die Kernporen größer sind als jene Partikel.
SHELDON, SILVERBERG und KERNER (1962) glauben, daß das intranucleäre Glykogen ein unverzweigtes oder kurzkettiges Molekül darstellt. Kleine Glykogenmoleküle könnten die Kernporen durchdringen, rosettenförmige Aggregationen jedoch nicht (zit. nach SCHULZ und HAHNEL).
Dies entspricht nicht den neuesten elektronenmikroskopischen Befunden von SCHULZ und HAHNEL (1969), die auch rosettenförmige Aggregationen von Glykogen sowohl im Kern mit einem Durchmesser von 250-300 Å als auch im Cytoplasma mit einem Durchmesser von 300-600 Å fanden. Die beiden Autoren sahen das Glykogen innerhalb der Kerne monopartikulär, rosettenförmig und retikulär-fädig abgelagert und sind der Meinung, daß die monopartikulären Teilchen mittels freier Diffusion in den Kern gelangen und dort enzymatisch durch Einwirkung der Glykogen-Synthetase zu höheren Aggregaten polymerisiert werden. Dies halten sie für möglich, weil im Zellkern energieliferndes Adenosintriphosphat vorkommt. Die Leberzellkerne würden, indem sie Glykogen speichern, einen Teil der Cytoplasmafunktionen übernehmen.

II. Lochkerne und diabetische Stoffwechsellage

Seit der Erstbeschreibung des Kernglykogens durch EHRLICH (1883) und der eingehenderen Schilderung durch MEIXNER (1906) wurde das Auftreten von Lochkernen immer von der leider nur geringen Anzahl von Autoren, die sich mit diesem Phänomen beschäftigten, im Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus diskutiert.

Mit Ausnahme der jüngst erschienenen Arbeit von RUCKES und LILLEMEYER (1971) wurden von allen Autoren auch Krankheitsbilder beschrieben, die nicht mit dem Diabetes mellitus zusammenhängen, aber trotzdem eine Häufung von Lochkernen aufweisen.

1) Lochkerne bei Nichtdiabetes:

ROSENBERG (1910) berichtete, daß sich im Gesamtmaterial seines Untersuchungsgutes etwa der gleiche Prozentsatz an Lochkernen fand wie beim Diabetes, und daß Lochkerne beim Diabetes nur dann vorkamen, wenn mikroskopisch das Bild der Stauung und makroskopisch Krankheiten des Herzens und der Lungen vorlagen. Sogar fehlten in der Mehrzahl der Fälle mit Koma diabeticum Lochkerne. Ebenso fand er, daß sich die Kerne beim Diabetes bezüglich ihres Aussehens und ihrer

Lagerung in nichts von denen der Nichtdiabetiker unterschieden, ebenso, daß sich in keinem Fall von Diabetes größere Mengen von Lochkernen fanden als in anderen Lebern, sodaß er zu dem Schluß kam, daß Lochkerne nichts mit dem Diabetes zu tun hätten, und daß sie vielmehr den gleichen Prozessen ihre Entstehung verdankten wie in Lebern anderer Erkrankungen, nämlich Zirkulationsstörungen im Sinne einer Stauung. Stets seien Lochkerne bei Lungentuberkulose gefunden worden.

Diese Aussage hinsichtlich der Menge der Lochkerne bei Diabetikern verglichen mit Nichtdiabetikern steht im Gegensatz zu unseren eigenen Befunden.

Wir fanden zwar unter 310 Lochkernfällen 143 Nichtdiabetiker = 46 %. Dabei standen jedoch 64 Fälle mit deutlicher Häufung von Lochkernen bei Diabetes nur 22 Fällen mit Häufung bei Nichtdiabetikern gegenüber. Nach Durchführung des Chi-Quadrat-Testes fanden wir hierbei einen sehr signifikanten Unterschied (Signifikanzniveau von weniger als 1 ‰) zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern im Hinblick auf eine deutliche Häufung von Lochkernen, sodaß man eine viel größere Wahrscheinlichkeit hat, bei deutlicher Häufung von Kernglykogen eine diabetische Stoffwechsellage als eine normale Kohlenhydrattoleranz zu finden.

Auch HUEBSCHMANN (1907) sah bei 35 Nichtdiabetikern 14 mal Glykogenkerne, aber niemals so reichlich wie bei seinen Diabetesfällen.

Nach WEINER (1964) ist der Morbus Wilson (hepatozerebrale Degeneration) eine Erkrankung, wobei in der Leber immer Glykogenkerne vorkommen. Er fand sogar Kernglykogen bei einem noch nicht erkrankten Bruder von schon an Morbus Wilson erkrankten Geschwistern. Nur in zwei Kriterien soll sich die "Wilson"-Form der Zirrhose von anderen Zirrhosen unterscheiden, wovon eines das Auftreten von Lochkernen ist.

Nach DAVID (1957) kamen Glykogenkerne auch bei Chlorpromazinvergiftungen vor und nach ALTMANN (1949) häufig auch bei Leberzirrhose und Virushepatitis.

LORENZ (1954) beobachtete bei verschiedenen Tuberkuloseformen zu 62,6 %, bei Leberzirrhose zu 46,7 % und bei aktiver Hepatitis bis zu 31,7 % Lochkerne.

In unserem Untersuchungsgut, das jedoch in Richtung Hepatopathie vorselektiert war, fanden wir unter den Lochkernträgern, die Nichtdiabetiker waren, vorwiegend Patienten mit Leberzirrhose, mit akuter oder chronischer Hepatitis oder Restzustand nach Hepatitiden, mit Cholecystitis und Cholelithiasis und anderen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. Bei den Fällen mit Lochkernen bei Nichtdiabetikern, wo kein wesentlicher sonstiger Befund erhoben werden konnte, waren

größtenteils eine Erhöhung des Cholesterins oder der Lipide im Serum und eine Dysproteinämie festzustellen.

2) Lochkerne bei Diabetes

Das Hauptinteresse unserer Untersuchung galt dem Verhältnis zwischen Lochkernen und klinischem, subklinischem (asymptomatischem) und potentiellem (latentem) Diabetes mit und ohne Fettleber anhand von Punktionsmaterial, was wir in der Literatur nirgends so spezifiziert fanden, da bis auf eine Arbeit von RUCKES und LILLEMEYER (1971) und eine von CAZAL und MIROUZE (1951), wovon letztere leider keinerlei statistische Auswertung bringt, alle früheren Ergebnisse an Leichenlebern erhoben wurden und daher einem Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht standhalten können. Trotzdem wollen wir es nicht versäumen, den Blick auf einige Untersuchungen ähnlicher Thematik zu richten.
Bei der Betrachtung der beiden Begriffe Lochkern-Diabetes verknüpft man damit assoziativ die beiden Organe, denen beide Begriffe hauptsächlich zugehören, nämlich Leber und Pankreas. Daher wollen wir einen kurzen Blick auf die morphologische und pathologische Funktionsgemeinschaft der beiden Organe werfen, die nach HOLLE (1959) in ihrer gemeinsamen

Innervierung aus dem plexus coeliacus, in einer eng miteinander verbundenen Blutversorgung und schließlich in topographischen Besonderheiten, zum Beispiel der benachbarten oder gemeinsamen Mündung beider Ausführungsgänge in das Duodenum zu suchen sind. Wir wollen uns auf nutritivenzymatische Korrelationen beschränken.

Da das Pankreas wichtige Steuerungsfunktionen für den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel hat und die Leber Speicher- und Umsatzorgan für diese Stoffe ist, bestehen enge Wechselbeziehungen zwischen beiden Organen. Nach HÖLLE (1959) ist es strittig, ob die Inselhormone physiologischerweise in den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber eingreifen, obwohl Versuche mit markiertem Insulin dessen schnelle und feste Bindung an das Protoplasma der Leberzellen ergeben hätten. Sicher sei, daß die Leber einen Regulationsmechanismus besitzt, der sie befähigt, mit der Galleproduktion alternierend ihren Glykogengehalt in rhythmischen Tagesschwankungen auf den Blutzucker einzuregulieren. Hypoglykämie bewirkt dabei Glykogenolyse. Einen hierzugehörenden Befund erhob schon Anna DICK (1927). Sie fand in drei Fällen von schwerem Diabetes in der Leber reichliche Mengen von Protoplasmaglykogen mit Zurücktreten beziehungsweise Fehlen des Kernglykogens als Folge von Insulinbehandlung. Damit sind wir mitten in dem Thema der Beziehungen zwischen Lochkernen und Diabetes mellitus. Hierhin gehören wohl sinngemäß folgende eigene Befunde:

a) In 8 Fällen verschwanden die Lochkerne oder wurden spärlich bei vorheriger Häufung nach Therapie mit Insulin.

b) In 2 Fällen, in denen der Diabetes nicht genügend eingestellt war, blieb die Häufung der Lochkerne über Jahre bestehen.

c) In einem Fall trat trotz Therapie mit Insulin und genügender Einstellung des Diabetes innerhalb von 6 Jahren eine Häufung von Lochkernen ein.

Weiterhin gehört hierzu auch ein Einzelbefund von CAZAL und MIROUZE (1951), wobei alle Lochkerne bei vorheriger reichlicher Häufung verschwunden waren nach einem Insulinschock.

Nach SCHULZ und HAHNEL (1969) kann die Anhäufung des Glykogens in den Leberzellen bei Diabetes mellitus auf die verstärkte Gluconeogenese und die damit gesteigerten gluconeogenetischen Enzymaktivitäten zurückgeführt werden. Die vermehrte Glucose wird von der Leber an die Blutbahn abgegeben, aber auch zum Teil gespeichert, was primär im Cytoplasma der Leberzelle und wahrscheinlich sekundär - wie oben schon erwähnt - als Entlastung des Cytoplasmas im Kern geschieht.

Eine deutliche Korrelation zwischen Diabetes und Kerngly-

kogen fanden schon ASKANAZY und HUEBSCHMANN (1907), indem sie bei 5 Diabetikern jeweils Lochkerne sahen. TISZAI, J. KOVACS und K. KOVACS fanden 1960 in 73 % eine minimale und in 27 % eine erhebliche Anhäufung von Kernglykogen bei Diabetes. SELLYEI und WALTON (1960) stellten Lochkerne bei 80 % von 150 verstorbenen Diabetikern und bei 53 % von 100 verstorbenen Nichtdiabetikern fest. Sie wiesen auch daraufhin, daß bei Diabetikern mehr Kerne Glykogen enthalten als bei Nichtdiabetikern. Bei unseren eigenen Untersuchungen konnten wir dies - wie schon oben erwähnt - mit einem Signifikanzniveau von weniger als 1 ‰ sichern. BORNSTEIN (1929) beschrieb Glykogen in der Niere, besonders im absteigenden Schenkel der Henleschen Schleife, als regelmäßiges Merkmal bei Diabetes, wobei er betonte, daß dabei eine Glucosurie bestehen müsse, denn nach Therapie und Verschwinden der Glucosurie war auch kein Glykogen mehr festzustellen.

Ein vielseitiges Auftreten von Kernglykogen bei Diabetes beweisen auch die Befunde von BEST (1907), der die intensive Glykogenreaktion des Zwischengewebes des Nervus opticus als für Diabetes eigentümlich ansieht, wobei der Glykogengehalt am stärksten in der Papille zu erkennen war. In einem Fall von Diabetes fand er die Gehirnsubstanz bestäubt von feinsten Glykogentropfen. Die jüngste und wohl wertvollste (da an einer relativ großen Zahl von Leberpunktaten durchgeführt und statistisch ausgewertet) Untersuchung über Loch-

kerne im Bezug auf Diabetes stammt von RUCKES und LILLE-MEYER (1971). Sie fanden in 63 % ihrer 215 Fälle mit Glykogenkernen eine diabetische Stoffwechsellage. Das stimmt annähernd mit eigenen Untersuchungen überein, wobei wir in 310 Fällen mit Lochkernen in insgesamt 54 % eine diabetische Stoffwechsellage fanden, wenn wir unsere Einzelbefunde bei klinischem, subklinischem (asymptomatischem) und potentiellem (latentem) Diabetes addierten. Spezifiziert in die einzelnen Diabetesarten erhielten wir in 100 Fällen = 32 % einen klinischen Diabetes, in 55 Fällen = 18 % einen subklinischen (asymptomatischen) Diabetes und in 12 Fällen = 4 % einen potentiellen (latenten) Diabetes. Wir haben jedoch nicht nur - wie in obenerwähnter Arbeit - von den Lochkernfällen ausgehend nach einem Diabetes geforscht, sondern uns auch umgekehrt, um ein einwandfreies statistisches Ergebnis zu erhalten, von den im selben Zeitraum leberpunktierten Diabetikern ausgehend gefragt, wie oft bei diesen Lochkerne gefunden wurden. Die Zahlenwerte dieser sich ergänzender Untersuchungen haben wir in eine Vierfeldertafel eingesetzt und nach dem Chi-Quadrat-Test statistisch ausgewertet, was für χ^2 = 394,2 ergab. Dieses Ergebnis ist äußerst signifikant, sodaß wir schließen können, daß ein bedeutender Unterschied im Auftreten von Lochkernen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern besteht. Daraus können wir folgern, daß wir bei einem Lochkernbefund mit viel größerer Wahrschein-

lichkeit einen Diabetiker als einen Nichtdiabetiker und - wie wir weiter statistisch folgern durften - dabei eine größere Wahrscheinlichkeit haben, einen klinischen als einen subklinischen (asymptomatischen) Diabetes anzutreffen.

3) Lochkerne-Fettleber-Adipositas-Diabetes:

Wir haben unsere Lochkernfälle weiterhin in Fälle mit und ohne Fettleber unterteilt, wobei wir bei der Gruppe ohne Fettleber zu 43 % (23 % klinisch - 12 % subklinisch (asymptomatisch) - 8 % potentiell (latent)) und in der Gruppe mit Fettleber zu 59 % (klinisch 37 % - subklinisch (asymptomatisch) 20 % - potentiell (latent) 2 %) eine diabetische Stoffwechsellage ermittelten. Die obengenannte Gruppe ohne Fettleber mit 43 % diabetischer Stoffwechsellage weicht schon erheblich von dem Befund von RUCKES und LILLEMEYER ab (insgesamt 63 % diabetische Stoffwechsellage), die jedoch keine Unterteilung in Lochkernfälle mit und ohne Fettleber getroffen haben.
Wir sicherten statistisch einen signifikanten Unterschied im Auftreten von Lochkernen zwischen Diabetesfällen mit und ohne Fettleber. Eine ähnliche Aussage machte LORENZ (1954), indem er feststellte, daß verfettete Lebern häufiger Glykogenkerne zeigten als nicht verfettete, wobei er nicht daran glaubt, daß die Störung, die zur Verfettung führt, auch die Ablagerung von Glykogen hervorruft, da sich beide Prozesse im Azinus

und in der Zelle an verschiedenen Orten abspielen. Diese Relation von Glykogen und Fett gilt aber nur für die Fettleber diabetischer Genese, welche nach KALK (1965) mit 46 % die Alkoholfettleber mit 16 % erheblich übertrifft. Nach Untersuchungen von ROBBERS, STROHFELDT und KRÜGER (1968) weisen nämlich alkoholische Fettlebern nur in 4 von 100 Fällen Kernglykogen auf, während es bei der diabetischen Fettleber in 91 von 120 Fällen vorkommt. Wir fanden einen signifikanten Unterschied zwischen Auftreten von Lochkernen und Diabetesfällen mit und ohne Fettleber, das heißt also: beim Vorliegen von Lochkernen findet man mit größerer Wahrscheinlichkeit einen Diabetes mit Fettleber als einen Diabetes ohne Fettleber.

Nach HOLLE (1959) kommt zunächst als Ursache einer Leberverfettung ein Insulinmangel in Betracht, zumal sich Fettablagerungen nach Pankreatektomie unter Insulinmedikation bis zu einem gewissen Grade zurückgebildet hätten.

In diesem Zusammenhang steht auch die Feststellung von ROBBERS (1967), daß man die Fettleber häufiger beim Diabetiker und beim Übergewicht findet.

WEINGES fand 1971 unter 105 Patienten mit Adipositas zu 63 % eine mehr oder weniger schwere Glucosetoleranzstörung, wobei die häufigste Ursache der Adipositas Überernährung war. Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen ansteigendem Übergewicht und der Menge des ausgeschütte-

ten Insulins.Wenn längere Zeit hindurch immer höhere Blutkonzentrationen vorlagen, erreichte das Insulin Maximalwerte, wonach es wegen Erschöpfung des Inselapparates abfiel. WEINGES (1971) sieht als Ursache der Glucosetoleranzstörung eine Hemmung der biologischen Aktivität des Insulins in der Peripherie, wobei sicher noch eine meist vorhandene Fettleber eine Rolle spiele.

Eigene Ergebnisse zu diesem Fragenkomplex unter Einbeziehung der Lochkerne ergaben von 143 Lochkernfällen ohne Diabetes zu 63 % Adipositas und bei 55 Lochkernfällen mit subklinischem (asymptomatischem) Diabetes zu 73 % Adipositas. So kommen auch wir zur Auffassung, daß ein fließender Übergang von der Entstehung von Lochkernen über Adipositas und über den subklinischen (asymptomatischen) Diabetes zur Ausprägung eines klinisch manifesten Diabetes besteht.

G. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgabe dieser Dissertation war es, anhand der Auswertung von Leberpunktaten festzustellen, welche Beweiskraft den Lochkernen im Hinblick auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus zukommt.

Dazu suchten wir bei 310 pathologisch-histologisch gesicherten Lochkernfällen anhand der Krankenblätter nach einer diabetischen Stoffwechsellage. Andererseits suchten wir nach allen Patienten mit einem klinischen und mit einem subklinischem (asymptomatischem) Diabetes, die im gleichen Zeitraum leberpunktiert wurden. Wir teilten die Lochkernbefunde in Fälle mit und ohne Fettleber auf und spezifizierten jeweils für diese beiden Gruppen die Diabetesfälle in klinischen, subklinischen (asymptomatischen) und potentiellen (latenten) Diabetes.

Die Einzelergebnisse sicherten wir statistisch, indem wir unsere Befunde in eine Vierfeldertafel einsetzten, um sie dann mit dem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz zu prüfen.

So erhielten wir folgende Ergebnisse:

1) Es besteht ein äußerst signifikanter Unterschied im Auftreten von Lochkernen zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern. woraus zu folgern ist, daß beim Nachweis von Lochkernen eine erheblich viel größere Wahrscheinlichkeit besteht,

daß es sich um einen Diabetiker als um einen Nichtdiabetiker handelt.

2) Es besteht ein signifikanter Unterschied im Auftreten von Lochkernen zwischen subklinischem (asymptomatischem) und klinischem Diabetes insofern, als beim Auftreten von Glykogenkernen eher ein klinischer als ein subklinischer (asymptomatischer) Diabetes vorliegt.

3) Ein sehr signifikanter Unterschied besteht zwischen subklinischem (asymptomatischem) Diabetes und Nichtdiabetes im Hinblick auf das Vorkommen von Lochkernen, sodaß wir sagen können: die Wahrscheinlichkeit, beim Vorliegen von Glykogenkernen einen subklinischen (asymptomatischen) Diabetes zu finden ist größer als diejenige, daß kein Diabetes besteht.

4) Es existiert ein signifikanter Unterschied zwischen Diabetes und Nichtdiabetes im Hinblick auf das Vorliegen von Lochkernen mit und ohne Fettleber, woraus abzuleiten ist, daß bei Lochkernbefunden mit Fettleber eine größere Wahrscheinlichkeit besteht, einen Diabetesfall aufzudecken als beim Vorliegen von Lochkernfällen ohne Fettleber.

5) Wir fanden einen stark signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern im Hinblick auf ein spärliches oder gehäuftes Vorkommen von Lochkernen. Ergibt sich also eine deutliche Häufung von Lochkernen, so ist die Wahrscheinlichkeit viel größer, daß dabei ein Diabetes gefunden wird als bei Fällen mit spärlichem Vorkommen von Lochkernen.

6) Beim Vorliegen von Lochkernen besteht eher ein Diabetes mit als ein Diabetes ohne Fettleber, denn wir errechneten einen signifikanten Unterschied im Auftreten von Lochkernen bei Diabetes mit und ohne Fettleber.

7) Einen stark signifikanten Unterschied fanden wir in der deutlichen Häufung von Lochkernen bei schwerem Diabetes zwischen Männern und Frauen mit Fettleber. Eine Fettleber mit deutlicher Häufung von Lochkernen kommt bei Frauen mit schwerem Diabetes häufiger vor als beiMännernmit einer gleich schweren diabetischen Stoffwechselstörung.

8) Zuletzt errechneten wir einen stark signifikanten Unterschied zwischen Hepatopathien mit und ohne Steatose im Hinblick auf das Vorkommen von Lochkernen. Bei einer

Hepatopathie mit Steatose wird man sehr viel häufiger Lochkerne nachweisen können als bei einer Hepatopathie ohne Steatose.

Auf Grund der statistischen Prüfung unserer Ergebnisse haben wir eine signifikante Korrelation von Lochkernen und diabetischer Stoffwechsellage bewiesen. Dies sollte Anlaß für den Pathologen sein, bei Erhebung von histologischen Leberbefunden stets auf Lochkerne zu achten und gegebenenfalls das Vorliegen von Glykogenkernen dem Kliniker mitzuteilen, was diesen veranlassen wird, stets mit einem Provokationstest nach einem subklinischen (asymptomatischen) Diabetes zu fahnden.

Literaturnachweis

1. ALTMANN,H.W.: Über die Abgabe von Kernstoffen in das Protoplasma der menschlichen Leberzelle Z.Naturforsch. 4b (1949): 138

2. ASKANAZY,M.und HUEBSCHMANN,P.: Über Glykogenschwellung der Leberzell kerne besonders bei Diabetes Zbl.allg.Path.path.Anat.18(1907):641-644

3. BEST,F.: Glykogen in Leberkernen-Corpora amylacea im Nervensystem-Glykogen im Gehirn-diabet. Sehnervenerkrankungen Verh.dtsch.Ges.Path.11 (1907): 264-266

4. BORNSTEIN,S.: Histologische Glykogenbefunde in der Leber und Nieren beim insulinbehandelten Diabetiker Ztschrf.ges.exp.Med.66(1929): 623-634

5. CARAMIA,F. und BRANCIARI,C.und GHERGO,G.F. und MENGHINI,G.: Elektronenmikroskopische Betrachtung der Kernglykogenose Acta hepatosplenol.(Stuttgart)13(1966):374

6. DAZAL,P. et MIROUZE,J.: Une anomalie mal comme des cellules hepatiques: Les noyeaux vacuolaires et leur signification physiopathologiques probable dans le syndrom d'adapation Presse Med. 59 (1951): 571 - 573

7. DOLLOUGH,C.: Statistik programmiert J.Betz-Weinheim-Berlin-Basel (1970)

8. DOSSEL,L.: Elektronenmikroskopische Befunde an den sog.Lochkernen in menschlichen Leberepithelzellen Frankfurt.Z.Path. 72 (1962):115-122

9. DAVID,H.: Experimentelle Leberveränderungen nach kurzfristiger Gabe von Chlorpromazin Z.ges.exp.Med.128 (1957): 471

10. DICK,A.: Über den Glykogengehalt der Leber bei Diabetes mellitus nach Insulinbehandlung Schweiz.med.Wschr. 57 (1927)

11. DOMINICI,G. e ORLANDI, F.: Aspetti morphologici e ultrastrutturali del dessuto epatico umano prolevato per puntura bioptica. Morfologia normale e primi rilieri in soggetti diabetici Ann.Fac.Med.Perugia 51 (1959): 141-156

12. EHRLICH,P.: Über das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und im normalen Organismus Z.klin.Med. (1883): 33

13. GEIGY,J.R.: Documenta Geigy-Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage (1968): 701

14. GROS,H. und MÜHLER,E.: Die Leber des Alkoholikers Physikalische Medizin und Rehabilitation 12 (1966)

15. HIMES,M.H.and POLLISTER,A.W.: Glykogen accumulation in the nucleus J.Histochem.Cytochem.10(1962):175-185

16. HÖLLE, G.: Pathologische Anatomie der Beziehungen zwischen Leber und Pankreas Acta hep.-splenologic.6 (1959):126-132

17. HÜBNER,G.: Die pathologischen Reaktionen des Lebergewebes. Eine elektronenmikroskopische Studie Veröff.morph.Path.H.78 Stuttgart: Gustav Fischer (1968)

18. HUEBSCHMANN,P.: Über Glykogenablagerung in Zellkernen (Habil.Schr.)Frankfurt.Z.Path.3 (1909): 413 - 446

19. ISHIKAWA,E.: Some morphological aspects of glykogen, bile and far appearing in human liver Acta path.Japan 6 (1956): 109

20. IZARD,J.: Etude au microscopie électronique de l'hepatocyte humain normal et pathologique. Toulouse: R. Lion (1960)

21. KALK H.: Über die Fettleber Münch.med.Wschr. 107(1965): 1141-1147

22. KUNTZ,E. und KÜHN,H.A.: Systematik und Klinik der chron.Hepatitis Med.Klinik Sonderdruck 48 (1969): 33

23. LAGUENS,R.and BIANCHI,N.: Fine structure of the liver in human idiopathic diabetes mellitus
Exp.mol.Path. 2 (1963): 534 - 540

24. LORENZ,S.: Über das Kernglykogen der Leber
Zbl.allg.path. 92 (1954):437-442

25. PFUHL,W.: Die Leber.In:Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen
hrsg.von M.v.Möllendorff,Bd.5 Teil 2(1932) Berlin

26. MEIXNER: Mikroskopischer Glykogennachweis
Münch.Med.Wschr.53,2 (1906):2175-2176

27. PRISTAUTZ,H.: Zur Früherkennung der diabetischen Stoffwechsellage
Wiener Med.Wschr.119 (1969): 425-429

28. ROBBERS,H.: Diabetes und Intestinalorgane
Ärztl.Praxis XIX (1967): 3901-3904

29. ROBBERS,H.und STROHFELDT,P.und KRÜGER,Ch.: Differentialdiagnose der diabetischen und alkoholischen Fettleber
Dtsch.med.Wschr. 93 (1968): 112-113

30. ROSENBERG,O.: Histologische Untersuchungen über das Leberglykogen
Beitr.path.Anat.49 (1910): 284-322

31. SCHMIDT,W.: Anlage und statistische Auswertung von Untersuchungen
M.und H. Schaper, Hannover (1961)

32. RUCKES,J. und LILLEMEYER,H.: Zusammenhang zwischen Lochkernen in der Leber und diabetischer Stoffwechsellage
Dtsch.med.Wschr.21 (1971): 912-913

33. SCHULZ,H.und HAHNEL,E.: Die Ultrastruktur des Glykogens in Lochkernen der meschlichen Leberepithelzellen bei Diabetes mellitus
Virch.Arch.Path.Anat. Abt.B Zellpath.3 (1969): 282-294

34. SELLYEI,M.und WALTON,E.: Über Vorkommen und Erscheinungsform des Kernglykogens in Leberzellen
Zbl.allg.Path.112(1969): 1-11

35. SHELDON,H.and SILVERBERG,M.and KERNER,I.: on the differing appearance of intranuclear and cytoplasmic glykogen in liver cells in glykogen storage dise ase J.Cell.Biol.13 (1962): 468-473

36. TISZAI,S.und KOVACS,J. und KOVACS,K.: Leberveränderungen beim Diabetes mellitus Z.ges.inn.Med. 15(1960): 1010-1015

37. WALTHARD,B.: Die Entstehung und Bedeutung des Kernglykogens in der Leber Schweiz.med.Wschr. 19(1938): 866-867

38. WEINER,C.: Morbus Wilson im Kindesalter (hepatozerebrale Degeneration) Münch.Med.Wschr. 9 (1964):390-401

39. WEINGES,K.F.: Glucosetoleranzstörungen und therapeutische Konsequenzen Vortrag beim 15.Wissenschaftlichen Kongreß der S.P.I.G. in Bad Dürkheim (1971)

40. ZSCHOCH,H.und MOHNIKE,G.: Klinische Untersuchungen und bioptische Leberbefunde bei Diabetes mellitus Z.ges.inn.Med. 18(1963):165-170

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Gros für die freundliche Überlassung des Themas und die Beratung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Ich danke auch Herrn Prof. Dr. phil. P. Orlik und Herrn Diplom-Psychologen H. Saterdag für die Einführung in die statistische Methodik, sowie Herrn Diplom-Mathematiker H. Rommelfanger für seine bereitwillige Hilfe bei der Ausrechnung der Einzelergebnisse.

Herrn Chefarzt Dr. med. W. Herzog danke ich für die Überlassung der Leberpunktatbefunde.

Für die sorgfältige Schreibarbeit gebührt Frau Annelie Zimmermann mein bester Dank.

Lebenslauf

Als Sohn des damaligen Medizinalrates, heutigen Arztes für Allgemeinmedizin Dr. med. Matthias Alois Lutgen und seiner Frau Ida, geb. Wagner, wurde ich, Wolfgang Lutgen, am 2. April 1941 in Wiesbaden geboren.

Ich besuchte die Volksschulen in Schillingen und Kell/Krs. Trier, das Progymnasium in Hermeskeil, das Staatliche Gymnasium in Boppard und zuletzt das Staatliche Neusprachliche Gymnasium in Birkenfeld/Nahe, wo ich im Frühjahr 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Danach leistete ich 18 Monate Wehrdienst, den ich mit dem Dienstgrad Fahnenjunker d.R. abschloß.

Im Wintersemester 1963/64 begann ich das Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz. Nebenbei studierte ich das Fach Orgel am Peter-Cornelius-Konservatorium Mainz und war Mitglied des Collegium Musicum der Universität.
Im Februar 1965 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Durch eine länger andauernde Lebererkrankung wurde der Studiengang verzögert und schließlich unterbrochen, sodaß ich erst im Februar 1969 die ärztliche Vorprüfung ablegen konnte.
Das klinische Studium begann ich an der Universität des Saarlandes, wo ich jetzt im sechsten Semester bin und mich zum Staatsexamen gemeldet habe. Das zweite und dritte klinische Semester studierte ich an der Universität zu Wien.

Ich bin verheiratet und habe einen Sohn.